

PROBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA A HÁZIORVOSI GYAKORLATBAN

A bélflóra, mint „idegen” szervünk

A bélflóra ideális körülmények között a szervezettel összhangban, egymás funkcióját kiegészítve létezik, testünk mintegy külön „szervét” alkotva. A tápcsatornát kolonizáló mikrobióta összetétele alapjaiban függ az életkortól, a táplálkozástól és a környezettől. Egy felnőtt ember emésztőcsatornája közel 7-9 méter hosszú, átlagosan 10¹³-10¹⁴ mikroorganizmus népesíti be, amelyek így az egész emberi test összes sejtjének közel 95%-át alkotják, továbbá százszor több gént tartalmaznak, mint a humán genom (4). A felnőtt bélflórában a *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Eubacteria* és *Peptostreptococcus* genusok dominálnak. A szubdomináns flórát a kisebb számban jelen lévő organizmusok: a *Streptococcus* és *Lactobacillus* genus, illetve az *Enterococcus*, *Clostridium* és *Bacillus* genus képezi. A bélflóra átmenetileg számos egyéb más mikrobát is magába foglalhat, olyanokat, amelyek a bevitelt követően sértetlenül haladnak át a bélrendszeren, de a tápcsatornát kolonizálni hosszabb távon képtelenek.

Az egészséges bélflóra aktívan kiegészíti immunrendszerünk védelmi működését, közvetlenül, vagy speciális fehérjék termelése által gátolja a patogén baktériumok megtelepedésének, hozzájárul a bélnyálkahártya integritásának fenntartásához és az immunrendszer kiegyensúlyozott működéséhez (5). Mindezekon túl a bélbaktériumok metabolikus aktivitása a bizonyíték arra, hogy a bélflóra szervezetünk elengedhetetlen alkotóeleme (6). A testünkkel szimbiózisban élő mikrobák napi energiaszükségletünk közel 10-12%-át biztosítják, többek között olyan metabolitok termelésével (arginin, glutamin), amelyeket a bélhámsejtek fő energiaforrásként hasznosí-

A BÉLFLÓRA EGY DINAMIKUSAN VÁLTOZÓ KOMPLEX MIKROBAKÖZÖSSÉG, AMELY FONTOS SZEREPET JÁTSZIK AZ ANYAGCSERÉBEN, A BÉLFAL BARRIERFUNKCIÓJÁNAK FENNTARTÁSÁBAN, A KÓROKOZÓK ELLENI VÉDEKEZÉSBEN ÉS A GAZDASZERVEZET IMMUNRENDSZERÉNEK ADEKVÁT MŰKÖDÉSÉBEN. MINDEZEK ALAPJÁN EGYES SZERZŐK TESTÜNK „IDEGEN” SZERVEKÉNT TEKINTENÉK RÁ. VÁLTOZÁSOK A BÉLFLÓRÁBAN KÜLÖNFÉLE KÓRÁLLAPOTOKHOZ, HASMENÉSHEZ, FERTŐZÉSEKHEZ, SZÖVETI GYULLADÁSHOZ VEZETHET. A NORMÁLIS FLÓRA VISSZAÁLLÍTÁSA PROBIOTIKUMOK ÁLTAL HOZZÁJÁRUL A SZERVEZET EGÉSZSÉGÉNEK HELYREÁLLÍTÁSÁHOZ, ILLETVE FENNTARTÁSÁHOZ. ELŐNYÜK, HOGY BIZTONSÁGOSAK, KÖNNYEN FELHASZNÁLHATÓAK ÉS A HATÁSMECHANIZMUSUK JOBB MEGÉRTÉSE ÁLTAL EGYRE INKÁBB KÖRVONALAZÓDNI LÁTSZIK ALKALMAZÁSUK KÖRE. A JELEN KÖZLEMÉNYBEN ÁTTEKINTJÜK A PROBIOTIKUMOK SZERVEZETRE GYAKOROLT ELŐNYÖS HATÁSAIT ÉS LEHETÉSGES FELHASZNÁLÁSUKAT BIZONYOS BETEGSÉGEKBE.

tanak. Szerepük van az emésztethetetlen poliszacharidok, illetve bizonyos toxinok és karcinogének lebontásában, a szervetlen anyagok felszívódásában (kalcium, magnézium, vas), továbbá számos, a szervezet számára létszükséges vitamin (tiamin, folsav, pyridoxin, K-vitamin) szintetizálásában (4).

Pre-, pro- és szinbiotikumok

A bélflóra összetételének előnyös, illetve káros irányba történő változása jelentősen befolyásolja emésztőrendszerünk működését. A fertőzött, rossz minőségű ételek, a túlzott cukor- és alkoholtartalmú italok fogyasztása, a gyakori antibiotikumterápia vagy a nem ivóvíz tisztaságú, vegyszerekkel szennyezett víz a bélflóra egyensúlyának felbomlásához – diszbiózishoz vezethet, amelynek helyreállítása kulcsfontosságú a szervezet egészségének megőrzésében.

A probiotikum kifejezést Werner Kollath német bakteriológus és táplálkozástudós vezette be 1953-ban a latin „pro” és a görög „biotikosz” (az életért) szavak alapján, tartalmát az antibiotikum kifejezéssel szembe állítva. Az Egyesült Nemzetek táplálkozási (FAO) és egészségügyi (WHO)

**NAGY ANIKÓ,
TAKÁTS ALAJOS
TAMÁS DR.,
PAPP GÁBOR DR.,
CSIKI EMESE DR.,
NOVÁK JÁNOS DR.,
KRASZITS
ISTVÁN DR.
CSIKI ZOLTÁN DR.**

DEBRECENI EGYETEM OEC,
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET,
KLINIKAI IMMUNOLÓGIA
TANSZÉK, DEBRECEN

szervezetének meghatározása szerint a probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő adagban alkalmazva a gazdaszervezet számára kedvező egészségügyi hatást fejtenek ki (7). A probiotikus baktériumok többek között előnyös irányba változtatják meg a bélflóra összetételét, segítik a bélhám barrierfunkcióját, továbbá hatással vannak a gazdaszervezet immunrendszerére is.

Hasonlóan hasznos a szervezet számára az ún. prebiotikumok bevitele is, amelyek definíciójuk szerint olyan „nem emészthető élelmiszer-összetevők, amelyek egy vagy több egészségre jótékony hatást gyakorló bélben levő baktérium növekedését és/vagy metabolizmusát szelektíven stimulálva jótékony hatást gyakorolnak a gazdaszervezetre” (8). Ennek a kritériumnak az emészthetetlen, vízben oldódó oligoszacharidok, főleg a frukto-oligoszacharidok, galakto-oligoszacharidok és a laktulóz felelnek meg. Számos élelmiszer és táplálék-kiegészítő egyszerre tartalmaz pro- és prebiotikumot, ilyenek például az olyan probiotikus tejtermékek, amelyek a tejből készülve már eleve tartalmazznak prebiotikumot, például galakto-oligoszacharidokat, illetve esetenként inulinnal is dúsítottak. A pro- és prebiotikumok kombinációja (szimbiotikum) egymás hatásait felerősítve még értékesebb táplálékot jelentenek a szervezet számára.

A probiotikumok mikrobiológiai tulajdonságai

A probiotikumok számos területen fejtik ki jótékony hatásukat: segítenek visszaállítani a normál bélflórát fertőzés, antibiotikum-kúra vagy sugárterápia után, csökkentik a béltartalom pH-értékét, hozzájárulnak a szervezet számára emészthetetlen tápanyagok, toxikus anyagok és bizonyos karcinogének lebontásához, vitaminokat szintetizálnak, javítják a kalcium felszívódását, továbbá szerepük lehet a vér koleszterinszintjének csökkentésében is. A legfontosabb probiotikumok közé a baktériumok tartoznak, azokon belül is a *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* és *Streptococcus* törzsek. Probiotikumként használnak továbbá egy élesztőgombát a *Saccharomyces*

boulardii-t is, amelynek egyik legfőbb előnye, hogy minden antibiotikummal szemben rezisztens (9). Az immunrendszert támogató és a patogén mikrobáktól védő hatásmechanizmusuk részletei élénk vizsgálatok alatt állnak, habár teljesen a mai napig sem tisztáztak.

A bélfal barrierfunkciójának erősítésével egyes baktériumtörzsek hozzájárulhatnak a szervezet integritásának fenntartásához. Például egyes *Lactobacillusok* a zonula adherens sejtkapcsoló struktúrákat alkotó fehérjék (E-cadherin és béta-catenin) génjeinek expresszióját képesek szabályozni (10), míg az *Escherchia coli* Nissle 1917 a zonula occludens (tight junctions) fehérjéinek expressziójának fokozása által erősíti a bélhám stabilitását (11). Egyes *Lactobacillus* törzsek (pl. *L. acidophilus*) a bélnyálka-termelés fokozása által hatnak (12, 13), míg a *Lactobacillus rhamnosus* esetén a bélhámsejtek apoptózisának mérséklődését írták le (14). A probiotikumok egyéb hatásmechanizmussal, pl. a hámsejtek defenzinek termelésének serkentésével is fokozhatják a bélhám barrierfunkcióját (15).

A probiotikumok számos módon csökkenthetik a patogén mikroorganizmusok szaporodását és szövetkárosító hatását. A nyálkahártyához tapadva elfoglalják a patogén mikrobák elől az epitelsejteken lévő receptorokat, továbbá többféle antimikrobiális hatású anyagot szintetizálhatnak, mint például hidrogén-peroxidot, bakteriocint vagy bakteriolizint (16, 17). Megfigyelték továbbá hogy a *Bifidobaktériumok*, *Lactobacillusok* és a *Streptococcus thermophilus* által termelt tejsav csökkenti a kolónia pH-értékét, ezáltal gátolva az egyéb anaerob baktériumok növekedését (18). Légzőszervi fertőzések gyermekeknél a *Bacillus clausii* fogyasztásának hatására például gyorsabb gyógyulást tapasztaltak, mint a kontrollcsoportban (34).

Mindezen hatásaikon túl a probiotikumok fontos szerepet játszanak a bélnyálkahártya immunfolyamatainak megfelelő működésében is. Kölcsönhatásba lépnek a hámsejtekkel, dendritikus sejtekkel, monocitákkal/makrofágokkal és a limfocitákkal. A természetes veleszületett immunrendszer sejtjeit toll-like receptorokon és NOD-like receptorokon keresztül aktiválják (19)

és fokozzák a fagociták és a természetes ölősejtek számát és aktivitását (20, 21). Egyes vizsgálatok tanúsága szerint a probiotikumok csökkentik a pro-inflammatorikus citokinek (IL-8, TNF-alfa, IFN-gamma) termelődését, ellenben az anti-inflammatorikus citokinek (IL-10, TGF- β) szintézisét serkentik (22, 23). Sokrétű tulajdonságaiknak köszönhetően segítséget nyújthatnak allergiák kezelésében is, a *Bacillus clausii* például csökkentheti az allergiás rhinitis tüneteit (35).

Probiotikus kezelés gasztroenterológiai kórképekben

Számos törzs (pl. *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *B. longus*, *S. boulardi*) jótékony hatásáról számoltak be a széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása miatt kialakuló dysbacteriosis, illetve az esetenként kialakuló *Clostridium difficile* fertőzések következtében fellépő bélnyálkahártya-károsodás és következményes hasmenés megelőzésében és kezelésében (24, 25). A fogyasztás módja befolyásolhatja a probiotikumok hatásmechanizmusát, savanyított tejtermékekkel (pl. joghurt) történő bevitel fokozhatja az egyes jótékony mikroorganizmusok hatástartamát, hatékonyságát. Klinikai vizsgálatok igazolták a probiotikumok hatékonyságát a fejlődő országokba, trópusi területekre utazók hasmenésének megelőzésében. Az esetek 85%-ában igazolható az infekciós eredet (leggyakrabban enterotoxikus *E. coli*), kisebb részben a szervezet számára szokatlan élelmiszer-összetevők képezik a kiváltó okot. A *S. thermophilus*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* és *B. bifidum* preventív hatását klinikai vizsgálatok igazolták (26).

Az irritábilis bélszindrómában (IBS) a normál flóra összetételének változása, a *Lactobacillus*ok és *Bifidobacterium*ok arányának csökkenése kedvezőtlen irányba változtatja az epithel integritását, a bélnyálkahártya immunvédekezését, a fermentációs folyamatokat és a motilitást (27), amely szélgyörcsökhöz, illetve hasmenéshez vagy székrekedéshez vezethet. Egyes *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzsek

szignifikánsan csökkentik a puffadást, a hasi fájdalmat és javítják a székletkonzisztenciát IBS-ben (28).

A *Helicobacter pylori* eradikációja során gyakran megjelenő mellékhatásokat, mint a hányinger, hasmenés vagy a hasi fájdalom a *Bacillus clausii* nagymértékben képes csökkenteni (36).

Beszámoltak a probiotikumok jótékony hatásáról gyulladásos bélbetegségekben is. *Colitis ulcerosában* a normális bélflóra megbomlik, a patogén baktériumok száma emelkedik (pl. *Clostridium*ok), csökken a mucosa integritása és nő a permeabilitása. Kutatások igazolták, hogy számos probiotikus baktérium (*B. bifidum*, *B. longum*, *L. casei*) serkenti az antiinflammatorikus citokinek (IL-10, IL-4, TGF- β) termelődését, továbbá az IgA-termelést is fokozza, ezáltal erősíti a mucosalis barriert colitis ulcerosában (29). Vizsgálatok szerint *Bifidobacterium*okat tartalmazó savanyított tejtermékek rendszeres fogyasztása szignifikánsan csökkenti a betegség aktivitását és nagymértékben javítja a bélnyálkahártya szövettani képét (30). Crohn-betegségben idáig nem sikerült megfigyelni a probiotikumok kedvező hatásait a betegség lefolyására (31).

Gyakorlati megfontolások

Ahhoz, hogy jótékony hatásait megfelelő mértékben kifejtthessék a szervezetben, a probiotikumoknak számos biztonsági és technológiai kritériumnak kell megfelelniük. Nem lehetnek patogének a gazdaszervezet számára, genetikailag stabilaknak kell lenniük, továbbá nem adhatnak át antibiotikum-rezisztencia géneket más mikrobák számára. Mindezek mellett meg kell őrizniük életképességüket az élelmiszerben a termék szavatossági ideje során, túl kell élniük a béltraktuson való áthaladást, illetve legalább ideiglenesen képeseknek kell lenniük a kolonizációra. A probiotikumok jótékony élettani hatásai a megfelelően nagy mennyiségű bevitel (legalább 10⁹-10¹⁰/bevitel) esetén is csupán az alkalmazásuk időtartamára korlátozódnak, emiatt folyamatos és rendszeres fogyasztásuk indokolt, hogy az általuk biztosított előnyös mechanizmusok a szer-

vezet számára hosszú távú egészségmegőrző hatással bírjanak. Különösen előnyös a probiotikus mikroorganizmusoknak savanyított tejtermékekkel történő fogyasztása, mert így a pozitív hatások összegződnek.

Alkalmazásuk biztonságosnak mondható, bár az egyes baktériumtörzsek esetén a pontos klinikai vizsgálatokat nehezíti az a tény, hogy a probiotikus készítmények általában több törzset is tartalmaznak, továbbá többnyire más gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák azokat. Mellékhatásként ritkán puffadást írtak le, amely jelenséget sokszor egyértelműen nem lehet elkülöníteni az alapbetegség tüneteitől. Immunszuppresszióval járó kórképek és kezelések, továbbá endocarditis, artériás embolizáció, oropharingeális fertőzések és posztoperatív állapotok esetén a szepszis veszélye miatt kerülendő a probiotikumok adása (32). Tejcukor- és lisztérzékenyeknél a laktóz- és gluténtartalmú probiotikumok

hasmenéshez vezethetnek. Fehérjeallergia betegeknek az anafilaxiás reakció kifejlődésének veszélye miatt nem javasolt a probiotikumok alkalmazása (33).

A probiotikus készítmények gyógyszernek való minősítése jelentős akadályokba ütközik. Mivel számos nagyvállalat már évekkel ezelőtt meglátta a probiotikumokban rejlő gazdasági-pénzügyi lehetőségeket és azokat táplálék-kiegészítőként regisztrálva piacra dobta, ezáltal kikerülve a gyógyszerek kereskedelmi forgalomba hozásának többéves és igen költséges útját. Talán ez is közrejátszik abban, hogy az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) további kontrollált vizsgálatokat tart szükségesnek a probiotikumok élettani, funkcionális hatásainak igazolására. Hazánkban az Országos Gyógyszerészeti Intézet eddig az Enterol (*Saccharomyces boulardii*) és Normaflore (*Bacillus clausii*) készítményekre adott gyógyszerminősítést, törzskönyvezve azokat.

Irodalom

- Demeter P. A probiotikumok alkalmazásának lehetőségei emésztőszervi betegségekben. LAM 2006; 16: 41–7.
- Metchnikoff E, Mithcell P. The Prolongation of Life: Optimistic Studies. 1907, London: W. Heinemann/New York: G.P. Putnam's Sons.
- Lapis K. Az antimikrobiális peptidok és a mintázatfelismerő receptorok szerepe a bélrendszer homeosztázisának fenntartásában. Orv Hetil 2009; 150: 2146–9.
- Marik PE. Colonic flora, Probiotics, Obesity and Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2012; 3: 87.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005; 307: 1915–20.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep 2006; 7: 688–93.
- FAO/WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2001. www.fao.org
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995; 125: 1401–12.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 812–22.
- Hummel S, Veltman K, Cichon C, et al. Differential targeting of the E-Cadherin/β-Catenin complex by gram-positive probiotic lactobacilli improves epithelial barrier function. Appl Environ Microbiol 2012; 78: 1140–7.
- Zyrek AA, Cichon C, Helms S, et al. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of Escherichia coli Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCζeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. Cell Microbiol 2007; 9: 804–16.
- Mack DR, Ahnre S, Hyde L, et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. Gut 2003; 52: 827–33.
- Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, et al. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007; 292: G315–22.
- Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. J Biol Chem 2002; 277: 50959–65.
- Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, et al. Probiotic mechanisms of action. Ann Nutr Metab 2012; 61: 160–74.
- Fons M, Gomez A, Karjalainen T. Mechanisms of colonisation and colonisation resistance of the digestive tract. Microbial Ecol Health Dis 2000; 12 (2 Suppl): 240S–6S.
- Vuyst L, Leroy F. Bacteriocins from lactic acid bacteria: production, purification, and food applications. J Mol Microbiol Biotechnol 2007; 13: 194–9.
- Tannock GW. Control of gastrointestinal pathogens by normal flora. In: Klug MJ, Reddy CA, editors. Current perspectives in Microbial Ecology. Washington DC: American Society for Microbiology; 1984. p. 374–82.
- Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. Nat Rev Microbiol 2010; 8: 171–84.
- Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. J Clin Immunol 2001; 21: 264–71.
- Shu Q, Gill HS. Immune protection mediated by the probiotic Lactobacillus rhamnosus HN001 (DR20) against Escherichia coli O157:H7 infection in mice. FEMS Immunol Med Microbiol 2002; 34: 59–64.
- Haller D, Bode C, Hammes WP, et al. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures. Gut 2000; 47: 79–87.
- Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, et al. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered Lactobacillus strains. Vaccine 2000; 18: 2613–23.
- Vidlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 1355–69.
- Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults – a meta-analysis. J Am Acad Nurse Pract 2011; 23: 269–74.
- Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, et al. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. Am J Clin Nutr 2001; 73 (2 Suppl): 430S–6S.
- Pimental M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3503–6.
- Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 104–14.
- Venturi A, Glonchetti P, Rizzello F, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1103–8.
- Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 1133–41.
- Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. Dig Dis Sci 2008; 53: 2524–31.
- Salminen MK, Rautelin H, Tynkynen S, et al. Lactobacillus bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. Clin Infect Dis 2006; 42: e35–44.
- Martin-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. Pediatr Allergy Immunol 2012; 23: 778–84.
- Marseglia GL, Tosca M, Cirillo I, et al. Efficacy of Bacillus clausii spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study. Ther Clin Risk Manag 2007 Mar; 3 (1): 13–7.
- Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca MA. Bacillus clausii effects in children with allergic rhinitis. Allergy 2005 May; 60 (5): 702–3.
- Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2004 Nov 15; 20 (10): 1181–8.